

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 70

LE

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

PAR LES PROCÉDÉS DE LABORATOIRE

(Cuti-réaction, réaction de fixation du complément)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 6 Février 1924

PAR

Louis-Gabriel BRUN

Né à PERPIGNAN (Pyrénées-Orientales), le 31 décembre 1898.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur.....	Président.
		CASSAËT, professeur.....	Juges.
		PETGES, agrégé.....	
		DUPÉRIÉ, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1924

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 70

LE

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

PAR LES PROCÉDÉS DE LABORATOIRE

(Cuti-réaction, réaction de fixation du complément)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 6 Février 1924

PAR

Louis-Gabriel BRUN

Né à PERPIGNAN (Pyrénées-Orientales), le 31 décembre 1898.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur.....	<i>Président.</i>
		CASSAËT, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
		PETGES, agrégé.....	
		DUPÉRIÉ, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1924

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	VERGER.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAËT.	Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	LAGRANGE.
id.....	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	DENUCE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	BÉGOUIN.
Clinique d'accouchements.....	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants..	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	W. DUBREUIL H.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Pathol. ext. et chirurg. opératoire et expériment.	GUYOT.
Médecine légale et déontologie.....	N.	Clinique des maladies nerveuses et mentales..	ABADIE.
Physique biologique et clin. d'électricité médicale	BERGONIÉ.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie). — CARLES (Thérapeutique et pharmacologie).
PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	VILLEMIN.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Histologie.....	LACOSTE.	Médecine légale.....	LANDE.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Chirurgie générale.....	ROCHER.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	id.....	DÜVERGEY.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	PAPIN.
id.....	N.	id.....	JEANNENEY.
Physique biologique et médicale.....	RECHOU.	Obstétrique.....	PERY.
Chimie biologique et médicale.....	HERVIEUX.	id.....	FAUGÈRE.
Médecine générale.....	MAURIAC.	Ophtalmologie.....	TEULIÈRES.
id.....	LEURET.	Oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
id.....	DUPERIÉ.	Pharmacie.....	GOLSE.
id.....	GREYX.		
id.....	MICHELEAU.		
id.....	BONNIN.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Médecine opératoire.....	N.	Chimie.....	N.
Accouchements.....	PERY.	Pathologie interne.....	N.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Chimie analytique.....	N.
Puériculture.....	ANDÉRODIAS.	Hygiène appliquée.....	N.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.. MM. ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma grande tendresse
et de ma profonde reconnaissance.

A MES SŒURS, A MES BEAUX-FRÈRES

A TOUS MES PARENTS

A MES CHERS AMIS

LE DOCTEUR ÉMILE PATTE

ET LE DOCTEUR GASTON CANTORNÉ

Interne des Hôpitaux.

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX

A MON JURY DE THÈSE

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR R. DUPÉRIÉ

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chef du Laboratoire de l'Hôpital des Enfants.*

Pour la bienveillance avec laquelle vous
m'avez accueilli dans votre laboratoire et les
marques sans cesse renouvelées de votre
sollicitude à mon égard, acceptez le modeste
hommage de ce travail.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZÈS

*Professeur d'Anatomie pathologique et de microscopie clinique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin chef de service des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour votre précieux enseignement et l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse.

LE

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

PAR LES PROCÉDÉS DE LABORATOIRE

(Cuti-réaction, réaction de fixation du complément)

INTRODUCTION

Au cours de l'année 1923, au laboratoire de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux, dirigé par M. le professeur agrégé Dupérié, il a été pratiqué 416 réactions de déviation du complément avec l'antigène de Besredka, avec le sang de 246 sujets, enfants ou adultes, tuberculeux ou non tuberculeux, 170 ayant été étudiés à la fois par le procédé *non chauffé* et le procédé *chauffé*.

Notre statistique personnelle porte sur 266 réactions.

Avec 120 de ces sérums, M. le professeur Dupérié a pratiqué la réaction de Bordet-Wassermann; chez 78 de ces sujets, M. le Dr Aubertin a recherché la cuti-réaction et sur 36 l'intradermo-réaction. M. le Dr J. Belot a largement contribué à nous initier à la technique de la réaction au sérum chauffé; il en a pratiqué lui-même un grand nombre. Nous le remercions ainsi que M. Aubertin; nous leur exprimons toute notre gratitude.

Avant d'exposer les conclusions de ce modeste travail, nous avons fait un bref rappel de l'évolution des recherches accomplies jusqu'à ces derniers temps en vue de l'établissement d'un diagnostic de plus en plus précis, précoce et pratique de la tuberculose.

Nous exposerons quelques-unes des difficultés que rencontre le clinicien et passerons plus longuement en revue les procédés de laboratoire (réactions, examens, recherches) dont il dispose, en insistant particulièrement sur la valeur des tuberculino-réactions et de la réaction de déviation du complément avec l'antigène de Besredka.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

La découverte de Koch, en 1882, vint établir d'une façon définitive la spécificité bactériologique des lésions tuberculeuses : c'était le couronnement de longues recherches qui, insensiblement, avaient fait admettre l'existence d'une maladie aux types cliniques innombrables.

De la *phtisie consumptive* décrite par Hippocrate devaient sortir, après le moyen âge, des discussions sur les phtisies par inflammations suppurées et les phtisies par tubercules (Morton, Sauvages, Franck), puis devait apparaître la notion des tubercules locales. A côté de la maladie consumptive, on décrit les *scrofules*, manifestation de la *diathèse scrofuleuse*. Mais la longue discussion des dualistes et des unicistes fut ouverte par Portal et Buillie qui n'admettaient pas que scrofules et tubercules, si différents d'aspect, fussent des lésions de même nature.

Laënnec, par ses recherches anatomo-pathologiques, aidé par l'auscultation, isola du chaos des scrofules et des phtisies les deux aspects d'une maladie unique : la granulation grise et le tubercule cru.

Le microscope devait bientôt faire triompher l'unicisme de Laënnec. Kœster, le premier, décrit le *follicule tuberculeux*, lésion primordiale et essentielle. Thaon et Grancher rallient enfin à l'unicisme histologique presque tous les suffrages : à la base, le follicule tuberculeux composé de ses trois couches ; la cellule géante au centre, la couronne moyenne de cellules épithélioïdes et l'anneau périphérique de cellules embryon-

naires. Mais cette réaction inflammatoire folliculaire ne fut pas reconnue spécifique. Malassez, Cornil, Hippolyte Martin prouvèrent qu'il existait des *pseudo-tuberculoses* et qu'en outre le follicule pouvait être produit non seulement par certains parasites (aspergillose, etc.), mais par un corps étranger.

C'est par la présence du bacille de Koch que sera reconnu un follicule tuberculeux.

« A la spécificité histologique doit se substituer la spécificité bactériologique. C'est pourquoi, après avoir remplacé l'ancienne dénomination *phthisie*, qui portait en elle le souvenir des phases initiales de la phthisiologie, par celle de *tuberculose* qui contenait les notions plus récentes empruntées à l'anatomie pathologique, a-t-on tendance aujourd'hui à dire *bacillose*. Encore faut-il, pour authentifier une lésion bacillaire, que le bacille qu'on y trouve présente bien tous les caractères du bacille de Koch et ne puisse être confondu avec l'un quelconque des bacilles acido-résistants qu'on connaît aujourd'hui. » (Sergent).

Dès lors, il apparaît qu'un diagnostic absolu de bacillose ne pourra être posé qu'après la découverte du bacille de Koch dans l'organisme malade.

De 1864 à 1869, Villemin avait prédit l'existence d'un germe unique en démontrant l'inoculabilité des produits tuberculeux.

Mais des notions aussi rigoureuses risquent de restreindre un peu le champ de la tuberculose et nous allons voir apparaître toutes les circonstances dans lesquelles, ni le follicule, ni même le bacille ne viendront établir le diagnostic.

Depuis Landouzy (les tuberculoses larvées et frustes, 1880), « une tendance s'accroît qui cherche à étendre le domaine de la tuberculose en montrant qu'à côté des tuberculoses typiques doivent prendre place toute une série de manifestations atypiques tant cliniquement qu'histologiquement » (Sergent). Nous citerons les *dystrophies hérédito-tuberculeuses* (Mosny) et les relations de la bacillose avec l'aplasie artérielle, avec certaines sténoses vasculaires, avec quelques cardiopathies et malformations congénitales du cœur, puis, sans entrer dans le détail, les importants travaux de Poncet sur la *tuberculose inflammatoire*,

ceux de L. Bernard, Gougerot et Salomon sur les *tubercules non folliculaires*. Ici, on trouve parfois le bacille qui affirme la nature tuberculeuse de l'affection, mais le follicule typique n'existe pour ainsi dire plus ; il est atypique, incomplet ; les cellules géantes sont rares ; ces lésions non folliculaires peuvent même n'être que des lésions congestives sclérosantes ou dégénératives (vaisseaux, endocarde, cœur, rein).

CHAPITRE II

Les difficultés du diagnostic.

La difficulté de faire un diagnostic exact dans tous les cas où la tuberculose est soupçonnée est souvent très grande; nous verrons plus loin que l'identification du bacille de Koch n'est pas toujours facile. Par contre, la connaissance plus approfondie de la tuberculose a fait étudier une série de réactions humorales du plus grand intérêt.

Nous allons passer en revue des types cliniques variés dans lesquels la recherche du bacille est indispensable; c'est aussi à leur sujet que nous comprendrons la nécessité de demander au laboratoire des procédés qui, à défaut de bacilles, nous donneront des renseignements que la clinique n'avait pas pu nous fournir. Le diagnostic de la nature tuberculeuse d'un état morbide peut être très facile ou très difficile. La présence du bacille de Koch dans la lésion ou dans les exsudats qui en proviennent est un élément de certitude. On a ainsi la preuve qu'il existe une lésion ulcérée ou une lésion en communication avec l'extérieur — comme dans certaines tuberculoses pulmonaires, dans la tuberculose rénale — on peut aussi trouver le bacille dans le liquide céphalo-rachidien, dans un liquide pleural ou ascitique. Mais est-il possible d'affirmer la tuberculose après des recherches négatives du bacille? La confrontation de résultats concordants apportés par les divers procédés d'investigation a sa valeur; quand les éléments de probabilité fournis par la clinique (évolution typique d'une pleurésie ou d'une péritonite bacillaire par exemple), par le laboratoire (lymphocytose d'un liquide céphalo-

rachidien), par les rayons X, sont d'accord, la certitude est presque absolue.

Pour la tuberculose pulmonaire chronique, les difficultés d'une décision clinique peuvent être insurmontables. Et nous connaissons encore l'importance d'un diagnostic rapide, aussi précoce que possible, non seulement au point de vue de l'individu lui-même, mais en vue de la prophylaxie antituberculeuse. « ... Les signes physiques localisent une lésion, mais ils n'indiquent point sa nature. La diminution du murmure vésiculaire, considérée depuis Grancher comme l'indice d'une germination bacillaire, n'est souvent, au contraire, que le reliquat d'une lésion éteinte, d'une tuberculose *abortive*, suivant la nomenclature de Bard, ou d'une *pleurite apicale adhésive*, ainsi que je me suis attaché à l'établir. » (Sergent).

Parmi les signes fonctionnels, beaucoup appartiennent aussi bien à toutes les bronchites chroniques : persistance de la toux, de l'expectoration, de la tendance à l'oppression, de douleurs scapulaires ou dorsales. Bien des malades sont considérés cliniquement comme des tuberculeux ; ce sont tous ces *faux tuberculeux* porteurs d'affections chroniques du rhino-pharynx (anciens adénoïdiens, imperméables partiels des fosses nasales).

Les bronchites tenaces, les bronchectasies, les vieilles pleurésies enkystées post-grippales ou post-pneumoniques, à suppuration prolongée, les broncho-pneumonies trainantes, les mycoses peuvent être confondues avec la tuberculose. La dilatation des bronches, en particulier, donne lieu à des symptômes cavitaires très souvent, à une expectoration nummulaire, à une dénutrition accentuée. « Non seulement la question de tuberculose se pose à propos des formes accentuées de l'adulte ou du vieillard, mais encore à propos des formes atténuées, des dilatactions bronchiologiques trainantes de l'enfant, observées, par exemple, à la suite de la rougeole et de la coqueluche et sur lesquelles a insisté Hutinel. » (Castaigne).

La syphilis pulmonaire, le kyste hydatique suppuré, les mycoses pulmonaires ont été plus d'une fois confondus avec la

tuberculose. Il est de toute évidence qu'ici le diagnostic appartient aux recherches bactériologiques ou sérologiques.

Une affection méningée quelconque peut simuler la tuberculose. A défaut de bacilles, on recherche la lymphocytose; or, si l'on pense d'abord à la tuberculose, en présence d'une lymphocytose du liquide céphalo-rachidien, il faut ensuite convenir qu'une méningite syphilitique s'accompagnerait aussi de lymphocytose, de même que certains *états méningés* de l'enfant ou de l'adulte, de nature mal précisée, de même les réactions méningées de l'encéphalite épidémique. Comme on portera un pronostic mortel en cas de méningite tuberculeuse, il importe d'avoir un diagnostic plus précis.

La constatation du bacille de Koch dans les urines, la tuberculose pulmonaire concomitante, permettraient de porter le diagnostic de tuberculose rénale. Si elle ne complique pas une tuberculose pulmonaire, si elle est l'unique localisation apparente, le diagnostic est très délicat et, bien souvent, reste en suspens, le clinicien n'osant éliminer en toute certitude la lithiasé infectée ou toute autre pyélonéphrite.

Parmi les états de débilité simulant la tuberculose, il convient de citer l'*appendicite chronique*.

Fournier montra la nécessité de distinguer de la scrofulo-tuberculose les manifestations à allure clinique comparables de la syphilis héréditaire tardive.

Cassaigne signale, en effet, que lorsqu'on cherche à établir le pourcentage des hérédosyphilitiques dans une agglomération d'enfants atteints de lésions ostéo-articulaires chroniques — mises sur le compte de la tuberculose — on se rend compte que la proportion est élevée.

Un hérédosyphilitique peut présenter des lésions ostéo-articulaires d'origine tuberculeuse : c'est un être débile et chétif chez lequel la tuberculose se greffe avec facilité; les deux infections peuvent

évoluer concurremment, ou bien l'infection syphilitique s'éteint et la tuberculose évolue seule. Il existe des lésions osseuses qui relèvent exclusivement de la syphilis, et ceci est vrai pour la syphilis acquise également et les infections mycosiques (sporotrichose en particulier)..

On connaît aujourd'hui la fréquence des associations de la tuberculose et de la syphilis et l'on sait combien cette *hybridité* imprime à ses déterminations locales une morphologie et une évolution clinique qui compliquent les difficultés du diagnostic.

Nous venons de voir que parfois la clinique est en défaut. A la recherche du bacille, les différents procédés de laboratoire viendront s'ajouter pour faciliter le diagnostic.

CHAPITRE III

La recherche du bacille de Koch.

La recherche du bacille de Koch est la recherche la plus concluante pour faire le diagnostic de tuberculose. Le plus simple procédé consiste à rechercher le bacille dans les expectorations des malades ou dans les produits suspects.

Sa constatation est la seule qui ne laisse aucun doute sur la nature tuberculeuse de la lésion, sous réserve qu'elle a été entourée de toutes les garanties techniques exigibles. Que les bacilles soient peu nombreux ou très nombreux, dit Sergent, qu'ils soient longs ou courts, uniformément colorés, granuleux ou moniliformes, peu importe pour le diagnostic.

Rist, Charles Richet fils ont soutenu que l'expectoration bacillifère apparaîtrait en même temps que les premiers signes cliniques. Pour ces auteurs, la tuberculose fermée évolutive n'existerait pas; il n'y aurait de tuberculose fermée que la tuberculose cicatrisée, que la sclérose; toute tuberculose en évolution serait histologiquement ouverte et s'accompagnerait nécessairement d'élimination bacillaire.

Un résultat négatif a-t-il une valeur quelconque? Un *seul* examen négatif n'en a aucune. Ne pas trouver des bacilles une première fois ne signifie pas que le lendemain on n'en trouvera pas. Les bacilles peuvent être rares et les examens doivent être répétés, car tout vrai tuberculeux en activité doit un jour ou l'autre cracher des bacilles.

Il faudra donc s'entourer de toutes les garanties qu'offre le laboratoire, et que nous allons signaler, avant de se prononcer.

Les aptitudes tinctoriales très particulières du bacille de Koch facilitent sa recherche.

C'est un bâtonnet de largeur uniforme, de longueur variable, droit ou un peu incurvé. Après coloration par le procédé de Much, les bacilles apparaissent formés de granulations séparées par des espaces clairs, de manière à simuler une chaînette de cocci.

Dans certaines circonstances (cultures âgées), on rencontre des formes plus longues et surtout des formes qui rappellent les champignons (Metchnikoff, Nocard et Roux). La même disposition a été retrouvée dans les cavernes. Sa constitution chimique a donné lieu à beaucoup de recherches. Il renferme toute une série de substances qu'on peut extraire par des dissolvants appropriés : alcool, xylol, éther, pétrole, et qui sont des acides gras, des graisses neutres, une cire, des corps analogues à la cholestérine et à la lécithine (Aronson, Auclair). On a extrait ainsi plus de 40 p. 100 de matières solubles. La plupart de ces substances sont acido-résistantes.

Il est, en effet, alcool et acido-résistant et doit être coloré par des méthodes spéciales. Il prend le Gram avec une technique modifiée : celle de Much qui a ainsi montré que certaines lésions tuberculeuses renferment des bacilles colorables par son procédé, alors que les autres méthodes de coloration ne permettent pas de les déceler.

Il a fallu éviter la confusion avec toute une série de *bacilles acido-résistants* (gangrène pulmonaire, dilatation des bronches, smegma); pour cela, on a utilisé son alcool-résistance qui ne permet pas de le confondre : c'est le procédé de Ziehl-Neelsen, employé dans les méthodes directes. D'ailleurs, en cas de doute nous verrons plus loin que l'inoculation au cobaye peut apporter une solution.

Il faut enfin signaler que le bacille de Koch sécrète des toxines et comporte dans ses éléments constitutifs des substances nocives par elles-mêmes. Koch constata que les bacilles tués par la chaleur produisaient un abcès par inoculation sous-cutanée. En traitant les bacilles par l'éther et le chloroforme, Auclair a

obtenu deux poisons différents qu'il appela *éthéro-bacilline* et *chloroformo-bacilline*; tous deux ont une action surtout locale : le premier produit les lésions caséuses, le second les lésions fibreuses. Si on filtre sur bougie les cultures en bouillon glycé-riné, le filtrat obtenu est nettement toxique. C'est la lymphe, la première tuberculine de Koch (A. T.) constituée par les poisons diffusibles. L'avantage le plus apparent de cette découverte de Koch est l'application à la clinique, dans un but diagnostique, de l'épreuve de la tuberculine.

Les méthodes directes. — Il s'agit de constater la présence du bacille par un examen direct, par les cultures ou par l'inoculation des produits pathologiques. Quand les bacilles sont très nombreux, le procédé est simple ; dans le cas contraire, l'examen aura d'autant plus de chance de donner un résultat qu'il portera sur une plus grande quantité de bâcilles, d'où les méthodes d'homogénéisation qui ont pour but de liquéfier tous les éléments du produit pathologique, sauf le bacille de Koch qui est très résistant ; on obtient un liquide homogène, les bacilles contenus sont ensuite concentrés par une technique appropriée. On peut avoir recours aux procédés de Spengler, Jacobson, Bezançon et Philibert, Dahms, qui ont pour base l'action dissolvante de la lessive de soude, de l'eau de Javel ou le mélange avec des liquides de densité différente, la centrifugation. Ces bacilles sont enfin colorés par la méthode de Ziehl.

Ils se montrent le plus souvent homogènes, parfois granuleux, tantôt longs, tantôt courts, ordinairement isolés, plus rarement en amas. Leurs nombre est variable — parfois 100 et plus par champ de microscope ou un seul sur toute une préparation — (échelle de Gaffky). On a voulu tirer du nombre et de la morphologie des bacilles de Koch des indications sur le mode évolutif de la maladie (Piéry et Mandoul ; granulations de Much). Il n'est pas possible de donner à ces constatations une valeur absolue. Bon nombre de malades éliminent, de temps en temps, de formidables décharges bacillaires — aussi bien les tuberculeux du rein par leurs urines que les tuberculeux du poumon

par leurs crachats — sans que, cependant, leur état général en soit modifié; inversement, un nombre peu élevé de bacilles peut correspondre à toutes les phases de la tuberculose pulmonaire. D'ailleurs, chez un même sujet, on peut voir le nombre des bacilles varier beaucoup d'un jour à l'autre.

Quand il y a désaccord entre les probabilités cliniques et des examens négatifs répétés ou si la fétidité des crachats, le manque de netteté d'un examen d'urines permettent de penser aux bacilles acido-résistants, il n'y a, pour plus de précision, qu'à pratiquer l'inoculation au cobaye.

La culture du bacille de Koch est peu employée. En 1915, Pétroff a mis au point une technique précise qui a donné, avec tous les produits pathologiques, de très bons résultats (Moser, Limousin).

Dans un liquide céphalo-rachidien, que l'on centrifugera toujours, le bacille souvent n'est pas décelable; Bezançon et Griffon recommandent la gélose-sang pour cultiver le bacille de Koch; il en est de même pour un exsudat (plèvre, péritoine, articulations).

Pour le sang, que l'on emploie la recherche directe ou qu'on pratique l'inoculation (Jousset), la constatation de la bacillémie tuberculeuse semble rare (L. Bernard, Rist, Armand-Delille), limitée à quelques cas de granulie ou de septico-pyohémie tuberculeuse (septico pyohémie tuberculeuse; présence du bacille dans le sang. Sabrazès, Eckenstein et Muratet, *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1909).

Il n'y a donc pas là de procédé pratique pour le diagnostic.

Dans les urines, l'examen au Ziehl-Neelsen est indispensable (bacilles acido-résistants du smegma). Dans les cas douteux, on inoculera au cobaye le culot de centrifugation. Mais on peut y trouver le bacille tuberculeux sans qu'il y ait lésion rénale. Rist et Kindberg ont constaté la bacillurie sans lésions rénales dans des tuberculoses aiguës.

Quand les examens des crachats seront négatifs ou impossibles par défaut d'expectoration, il faudra faire, le matin à jeun, un lavage d'estomac qui ramènera souvent des mucosités

bacillifères dégluties, ou bien, chez l'enfant principalement, c'est dans les selles que sera recherché le bacille de Koch.

L'inoculation au cobaye. — Afin de n'avoir pas à identifier le vrai bacille tuberculeux dans une sécrétion ou un exsudat et pour plus de précision, on pratique l'inoculation au cobaye qui est l'animal de choix par sa merveilleuse vulnérabilité vis-à-vis du bacille de Koch. Il n'est pas nécessaire de lui injecter une grande quantité de produits tuberculeux; or, les tuberculoses de faible activité ou celles dont les bacilles ont perdu leurs propriétés tinctoriales nécessitent des manipulations parfois compliquées à tel point que la découverte de pseudo-bacilles acido-résistants dans les urines ou les matières fécales impose une inoculation qui jugera en dernier ressort.

C'est aussi à l'inoculation au cobaye qu'il faut avoir recours pour déterminer si un microbe appartient à un type bovin, aviaire ou humain : le cobaye est très sensible au virus humain et bovin et presque complètement réfractaire au bacille aviaire. Le lapin, au contraire, résiste assez bien au virus humain et succombe rapidement quand on lui inocule de la tuberculose bovine ou aviaire.

L'inoculation de la matière bacillifère sous la peau détermine tout d'abord une petite plaie traumatique qui guérit, mais huit à douze jours après, au même endroit, apparaissent un nodule, puis une escarre qui ne guérit pas et laisse un ulcère : le chancre tuberculeux. Dans le territoire de la lésion produite se développe une adénopathie similaire qui est constante. Peu à peu, l'infection se généralise et l'animal meurt avec des tubercules disséminés dans le foie, la rate, les poumons : c'est la tuberculose du type Villemin. L'issue fatale survient au bout de cinq à douze semaines; lorsque le cobaye survit, on le sacrifie et l'on pratique l'autopsie.

L'inoculation péritonéale provoque une évolution plus rapide mais beaucoup d'auteurs (Jousset en particulier) la déconseillent. Les liquides injectés doivent être absolument exempts de microbes pyogènes et dénués de toxicité; en outre, cette

tuberculose est moins caractéristique, car il faut en rechercher les manifestations dans toute l'étendue de l'épiploon ou des replis péritonéaux et elle ressemble aux pseudo-tuberculoses qui atteignent le tube digestif du cobaye.

Un procédé rapide consiste dans le prélèvement d'un ganglion quinze ou même dix jours après une inoculation par voie sous-cutanée, sans sacrifier l'animal. On peut y trouver un foyer de caséum; un frottis même fait avec un ganglion normal, d'apparence, fera voir des bacilles colorables au Ziehl. La tuberculose générale peut s'installer et fournir un contrôle supplémentaire quelques semaines plus tard.

On pourra injecter des crachats recueillis dans la matinée après nettoyage sérieux de la bouche, et expectorés dans un flacon stérilisé à large goulot. C'est pour les urines, à cause de la présence toujours possible des bacilles acido-résistants du smegma que l'inoculation est spécialement indiquée.

Les liquides séro-fibrineux sont relativement très pauvres en bacilles, c'est pourquoi on en injectera de fortes doses.

On peut injecter également du sang, du liquide céphalo-rachidien, du pus d'abcès froid. Souvent des produits tels que le pus, les matières fécales, provoquent au point d'inoculation un abcès qui s'ouvre spontanément, évacuant la totalité de la matière injectée.

Nous signalerons le *procédé de Nattan, Larrier et Griffon*, qui consiste à injecter quelques gouttes du liquide suspect dans la mamelle d'un cobaye femelle en lactation; s'il véhicule du bacille de Koch, une tuberculose rapide de la mamelle se déclare et au bout de huit à dix jours l'examen du lait montre du bacille. Ce procédé est surtout utilisé pour le liquide céphalo-rachidien.

L'inoculation est une méthode sûre, un peu lente il est vrai, mais quand il s'agit d'une affection à marche aussi chronique que celle de la tuberculose, cet inconvénient disparaît et ses indications restent nombreuses. C'est une méthode simple et précieuse qui mérite d'être fréquemment employée.

CHAPITRE IV

Les examens chimiques et cytologiques complémentaires.

Ces examens souvent très précis peuvent apporter des éléments de présomption, mais en aucun cas ne sont concluants.

Albumino-réaction des crachats ou réaction de Roger. — Proposée par Roger et Lévy-Valensi en 1909, cette réaction ne saurait être considérée comme spécifique; on la rencontre, en effet, dans la pneumonie, la broncho-pneumonie, l'œdème pulmonaire, les cardiopathies mal compensées.

« Sa valeur, chez les tuberculeux, tient non pas à sa spécificité, mais à sa constance. » (Lévy-Valensi, *Journal médical français*, septembre 1922). L'albumino-réaction est constante chez tous les tuberculeux pulmonaires. Dans les affections chroniques où la tuberculose prend le masque de l'emphysème, de la bronchite chronique ou de l'asthme, la présence de l'albumine permet de la soupçonner, son absence de l'éliminer.

Il y a aussi une valeur pronostique à tirer de cette réaction; il existe un parallélisme entre la quantité d'albumine et la gravité de l'atteinte pulmonaire, cette quantité régressant avec l'amélioration. La disparition de l'albumine chez les tuberculeux guéris, sa réapparition en cas de récurrence semblent être démontrées.

La tyrosino-réaction. — Se basant sur les travaux de Vanner (1903), Pissavy et Monceaux ont trouvé de la tyrosine

dans les crachats de tuberculeux (Société des hôpitaux de Paris, 1921) et ont pensé qu'il serait possible dans le diagnostic de la tuberculose de créer une tyrosino-réaction des crachats. La discussion est en cours (Fiessenger et Blum) sur l'origine de cette tyrosine, et nous ne pouvons apprécier la valeur pratique de la réaction.

La réaction de Rivalta. — Cette réaction permet de distinguer les épanchements inflammatoires des épanchements d'origine mécanique (pleurésie séro-fibrineuse de quelque origine qu'elle soit, péritonite tuberculeuse ou cancéreuse, hydarthrose inflammatoire). Elle n'a donc pas de valeur pour le diagnostic propre de la tuberculose.

La réaction urinaire de Moritz Weiss. — Basée sur l'augmentation de l'urochrome, son apparition dans les urines des tuberculeux serait d'un fâcheux pronostic. Les auteurs ne sont pas d'accord sur la valeur qu'il convient de lui attribuer.

Le dosage des chlorures dans les urines. — Au début de la tuberculose, l'augmentation des chlorures est à peu près constante et dénote une déminéralisation générale (Micheleau et Durieux).

Le dosage des phosphates, de la chaux ou de l'acidité urinaire peut être fait, mais ces recherches ne facilitent en rien le diagnostic.

La cytologie des crachats. — Étudiée par Bezançon et I. de Jong, elle montre que le crachat tuberculeux est caractéristique par l'altération de ses éléments; on y trouve des polynucléaires altérés, des cellules alvéolaires et bronchiques dégénérées. La présence des fibres élastiques est la signification anatomique de la désintégration pulmonaire.

Dans les épanchements d'origine tuberculeuse, les lymphocytes prédominent et leur nombre va en croissant au cours de

la maladie, tandis que les polynucléés neutrophiles tendent à disparaître.

Le liquide céphalo-rachidien présentera une lymphocytose parfois très marquée. Mais la lymphocytose des épanchements et du liquide céphalo-rachidien n'appartient-elle pas également à la syphilis?

CHAPITRE V

Les réactions spécifiques humorales.

Nous savons que les antigènes provoquent le développement d'anticorps (agglutinines, bactériolysines...). « Dans cette lutte, le sérum acquiert des propriétés qui lui confèrent, soit une sensibilité plus grande (anaphylaxie), soit une résistance particulière (immunité) aux nouvelles atteintes de l'antigène; nous devons à Von Pirquet la notion de l'état *allergique*, fait à la fois de sensibilisation plus grande et d'immunisation relative. » (Sergent).

Ces réactions sont utilisées pour le diagnostic.

Il faut remonter aux expériences de Charrin sur la surinfection tuberculeuse, en 1885, pour savoir que la réinoculation des bacilles de Koch à un sujet déjà tuberculeux diffère profondément dans ses effets de l'inoculation première. Ses résultats furent confirmés par Arloing (1892).

De l'expérience fondamentale de Koch, en 1891, devaient sortir des notions précises; on sait que lorsqu'on inocule sous la peau d'un cobaye neuf une forte quantité de bacilles tuberculeux, 1 milligramme par exemple, on voit se développer au point d'inoculation, au bout de dix à quatorze jours, un nodule d'abord dur et faisant saillie sous la peau, qui grossit plus ou moins rapidement, se ramollit, s'ulcère, donne issue à une certaine quantité de substance caséuse, puis persiste avec les caractères habituels de l'ulcération tuberculeuse, jusqu'à la mort de l'animal. En même temps, dans le territoire correspondant s'est produit une forte réaction ganglionnaire.

Si, à ce cobaye tuberculeux, on fait une nouvelle injection de la même forte dose de bacilles tuberculeux, il se produit une lésion tout à fait différente de la première.

Dès le lendemain ou le surlendemain, apparaît une teinte ecchymotique autour du point d'inoculation ; cette tache grandit, produit une escarre sèche qui s'élimine, guérit rapidement et d'une manière durable, sans que les ganglions du voisinage aient été infectés.

Cette propriété surprenante n'appartient pas exclusivement aux bacilles tuberculeux vivants, elle appartient aussi aux bacilles tués par un procédé quelconque : tel est le *phénomène de Koch*.

De nombreux travaux en France comme à l'étranger ont cherché à expliquer ce phénomène. Des surinfections à très petites doses ont semblé démontrer que l'évolution se faisait dans le sens de l'immunité (Römer ; Calmette et Bruyant), car le cobaye tuberculeux détruit sans peine les bacilles et sans réaction appréciable.

Par contre, l'animal tuberculeux surinfecté à une date bien choisie — après la période pré-allergique — par de fortes doses de bacilles, détruit brutalement les germes de surinfection. Cette destruction ne se produit pas sans dommages momentanés, ceux-ci pouvant aller jusqu'à la mort (*mort aiguë de Bail*) ou se traduire par l'*escarre sèche de Koch*, la *péritonite hémorragique de Bail et Rist*, les accidents dyspnéiques suraigus du *phénomène de Bezançon et de Serbonnes*. Comme il semble démontré que ces accidents sont dus à un empoisonnement par les bacilles détruits brusquement en grand nombre, cette sensibilité extrême signifie : sensibilité aux poisons issus et émanés des bacilles. A cette extrême sensibilité s'associe un degré marqué de résistance qui se traduit par la destruction des germes injectés.

Le cobaye tuberculeux est donc à la fois en état de résistance vis-à-vis de l'infection exogène et de sensibilité extrême à l'action des poisons tuberculeux : telle est l'*allergie* (Von Pirquet).

D'après Rist, sensibilité et résistance augmentent avec le temps, tout au moins jusqu'à l'apparition de la période cachectique. C'est cette hypersensibilité qui sera utilisée pour le diagnostic. Pourquoi la tuberculose du nourrisson évolue-t-elle fréquemment vers la mort d'une façon si rapide et par généralisation de l'infection à la plupart des viscères ? Le nourrisson n'offre d'emblée aucune résistance à une contamination maternelle incessante et massive ; il existe, en effet, une période, dite *pré-allergique* (Debré) dont la durée peut atteindre plusieurs semaines, et datant du moment de sa première infection au cours de laquelle des doses considérables et répétées de virus préparent l'éclosion de foyers innombrables. Il n'a pas d'immunité pulmonaire locale, même s'il est de souche tuberculeuse : les lésions progressent et envahissent le parenchyme pulmonaire ; il n'a pas d'immunité générale et les bacilles essaient dans l'économie (granulie, méningite tuberculeuse).

Par contre, chez l'adulte tuberculisé, les surinfections par petites doses sont très bien supportées, mais pourquoi ne pas admettre que des surinfections massives pourront rendre hypersensible le poumon tandis que tout le reste de l'organisme présentera vis-à-vis du bacille une résistance presque absolue ?

Les expériences de Bazin sur la bénignité de la phtisie scrofuleuse et les observations de Marfan sur la rareté de la phtisie chez les anciens écrouelleux montrent bien qu'il existe une immunisation relative ; chez l'adulte qui, du fait d'atteintes antérieures, jouit d'une immunité relative, la cavité, lésion ulcéreuse, nécrotique, est la règle et la réaction ganglionnaire l'exception ; chez l'enfant, organisme neuf, la cavité est l'exception et la réaction ganglionnaire intense la règle.

L'allergie, une fois installée, est d'une stabilité remarquable. Dans les grandes villes où le bacille touche à peu près tous les sujets, les réactions positives à la tuberculine atteignent la proportion incroyable de 95 p. 100.

Sans entrer dans les discussions, nous signalerons, pour mettre davantage en lumière cet état allergique, le principe qui admettrait une certaine hérédité de terrain, grâce à laquelle

les enfants de citadins font des tuberculoses lentes, souvent fibreuses et tendant à la cicatrisation, tandis que le campagnard arrivé dans une ville est rapidement enlevé par une pneumonie caséuse, une granulie ou une méningite tuberculeuse — et ceci dans l'enfance.

On a observé des circonstances dans lesquelles l'état allergique se trouve modifié. Les causes de grande déchéance comme le cancer, des infections comme la fièvre typhoïde, la rougeole, la coqueluche, la pneumonie, la variole, la grippe amènent souvent un état *d'anergie* transitoire qui joue très probablement un rôle dans le mécanisme de la prédisposition à la tuberculose ; la réaction à la tuberculine est suspendue. Il peut en être de même au cours des poussées évolutives.

CHAPITRE VI

Les tuberculino-réactions.

La lymphe se montra fortement toxique pour les tuberculeux. Von Pirquet trouva une méthode par laquelle l'inflammation spécifique devint suffisamment appréciable, en supprimant les phénomènes généraux, c'est-à-dire en limitant l'effet cherché à des modifications simples de la peau (1907). M. Vallée (1907) donna à la méthode le nom de *cuti réaction*.

Les tuberculino-réactions perdent de leur valeur parce qu'elles peuvent manquer chez des tuberculeux avancés. En général, elles sont d'autant plus intenses que les lésions sont moins étendues. Réciproquement, la tuberculine peut susciter de vives réactions chez des sujets non tuberculeux atteints de syphilis, de cancer, de lèpre ou d'actinomycose.

Diverses substances produisent chez les tuberculeux des troubles semblables à ceux que détermine la lymphe; les injections de sérum artificiel sont souvent suivies de réactions marquées ainsi que celles de toxines microbiennes. Il n'en reste pas moins vrai que les méthodes locales de tuberculino-diagnostic ont une portée diagnostique importante, surtout dans le premier âge. « Au point de vue statistique, elles ont une valeur inestimable puisqu'elles permettent d'apprécier la fréquence de l'infection à bacilles de Koch et d'en établir la progression suivant les âges, les localités, les habitudes hygiéniques. » (Sergent).

Nous verrons plus loin leur valeur pronostique.

Plus tard, l'on proposa de nouvelles réactions; mais la cuti-

réaction et l'intradermo-réaction de Montoux ont seules survécu. Nous les citerons toutes en nous efforçant de donner pour chacune d'elles l'opinion actuelle des auteurs.

Quelle tuberculine faut-il utiliser ?

A. Tuberculines contenant seulement les toxines solubles ou exo-bacillines.

1° « L'original tuberkulin » (T. O.) :

Une culture de bacilles sur bouillon glycérimé est filtrée.

Le filtrat ne contient que les poisons diffusibles du bacille ;

2° La tuberculine ancienne de Koch (T. A.) ou tuberculine brute. Obtenue en concentrant, au bain-marie, le filtrat d'une culture de bacilles tuberculeux en bouillon de veau peptonisé et glycérimé. Préparée à l'Institut Pasteur de Paris ;

3° La tuberculine « pour l'usage médical » de l'Institut Pasteur de Paris est la tuberculine (T. A.) de Koch précipitée par l'alcool et livrée en ampoules contenant une solution au centième ;

4° Le bouillon filtré de Denys de Louvain ;

5° La tuberculine de Jacob ;

6° La tuberculine bovine de Spengler.

B. Tuberculine contenant seulement les toxines fixes ou endo-bacillines ;

7° La tuberculine « résiduelle » de Koch (T. R.). Obtenue avec des bacilles desséchés, broyés au mortier et dilués dans l'eau distillée.

C. Tuberculines contenant à la fois les endo et les exo-bacillines :

8° L'émulsion bacillaire de Koch (T. E.) ou « nouvelle tuberculine » ;

9° L'émulsion bacillaire de Borrel préparée par l'Institut Pasteur de Paris ;

10° L'émulsion bacillaire de Fritz-Meyer ;

11° La tuberculine de Calmette (C. L.) ;

12° La nouvelle tuberculine de Vallée ;

13° La tuberculine de Béranek.

Pour les tuberculino-réactions, on emploie la vieille prépara-

tion de Koch (T. A.) (cuti-réactions) ou la tuberculine de l'Institut Pasteur diluée à 1 p. 100 (ophtalmo-réaction).

La sous-cuti-réaction. — Découverte en 1890 par Koch, en injectant de la tuberculine dans le tissu cellulaire sous-cutané. Elle a une haute valeur spécifique, mais peut avoir des inconvénients entraînant des contre-indications formelles.

L'injection détermine dans les cas positifs une triple réaction : réaction locale de foyer (signes congestifs avec toux et expectoration), réaction générale thermique d'au moins un demi-degré avec parfois céphalée, malaise général, réaction locale au lieu d'injection, caractérisée par une induration dermique précoce.

Une injection trop forte peut entraîner l'extension du processus tuberculeux avec aggravation de l'état général et de l'état local. Les contre-indications sont très nombreuses et, d'ailleurs, la méthode a une mauvaise réputation en France. On préfère les procédés qui ne visent qu'à obtenir une réaction locale au point d'inoculation.

L'ophtalmo-réaction. — Proposée presque en même temps (1907) par Wolf-Eissner puis par Calmette. Sur la conjonctive oculaire, dans l'angle interne de l'œil, on fait tomber une goutte de tuberculine à 1 p. 100, à 1/2 p. 100 chez l'enfant. Si la réaction est positive, on voit, vers la quatrième heure, la conjonctive et la caroncule rougir. La réaction maxima s'observe de la huitième à la vingt-quatrième heure. Positive, elle est d'autant plus nette et rapide que l'organisme se défend mieux et est plus résistant.

On ne pourra renouveler l'épreuve sur le même œil que deux mois après, celui-ci étant hypersensibilisé. Pour le diagnostic précoce de la tuberculose, cette méthode est commode et précise.

Calmette recommande d'y avoir recours chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Cette réaction est moins sensible que la cuti-réaction ou l'intradermo-réaction, ce qui constitue peut-être un

avantage, les vieux foyers éteints ou latents ne donnant pas une réaction positive. Les malades cachectiques ne réagissent pas.

Accueillie avec faveur, elle a été à peu près abandonnée à cause de quelques cas d'ophtalmie ou de kératite signalés et causés, sans doute, par l'usage de solutions non stériles.

La dermo-réaction. — *Procédé de Lignières* : Il consiste en une friction à la tuberculine sur la peau dont on vient de raser une surface de 1 à 2 centimètres carrés.

Procédé de Lautier : On tient appliquée pendant quarante-huit heures, sur la peau du bras, une boulette de coton hydrophile imprégnée de tuberculine.

Avec ces deux procédés, une réaction positive se manifeste par une rougeur œdémateuse après quarante-huit heures à trois jours.

Procédé de Moro : Application d'une pommade tuberculine + lanoline.

La rhino-réaction de Lafitte-Dupont et Molinier, Moller (1908).

L'urétro et vagino-réaction d'Oppenheim et Schwab (1908).

La méthode transcutanée de Moro et Doganof (1908).

La stich-réaction d'Hamburger (1908).

Le procédé indirect de Marmoreck et Nattan-Larrier.

Toutes ces réactions n'ont pas donné de bons résultats et ne sont pas toujours pratiques.

La cuti-réaction. — Sa supériorité sur toutes les variantes n'est plus discutée. La simplicité de son exécution, son innocuité, sa valeur diagnostique et pronostique, en font un procédé intéressant.

La technique est trop connue pour être décrite.

Quarante-huit heures après l'innoculation de tuberculine brute — qui a l'avantage de se conserver indéfiniment — on doit noter le résultat. Si la réaction est positive, elle est surtout caractéristique par l'infiltration cutanée, bien plus que par la coloration : « C'est bien plus au doigt qu'à l'œil qu'on juge une

bonne réaction. » (Jousset). Rougeur, surélévation, induration, sont les trois éléments constitutifs de la cuti-réaction positive. Mais ces caractères sont très variables, et, en général, du troisième au cinquième jour, la saillie s'efface et des croûtelles se forment, puis tombent sans laisser de cicatrices. Cette réaction ne s'accompagne d'aucun phénomène subjectif et général : pas d'élévation thermique, pas de réaction de foyer et l'engorgement ganglionnaire est exceptionnel. L'imprécision de la dose de tuberculine absorbée et l'infection secondaire des scarifications sont deux inconvénients.

La cuti-réaction ne comporte pas de contre-indications ; on s'abstient seulement en cas de lésions cutanées.

Nous avons vu qu'elle était une manifestation allergique d'une tuberculisat ion antérieure. Elle indique que l'individu a été touché par le bacille de Koch. Von Pirquet pensait que la présence du bacille n'était pas nécessaire et que la réaction positive dépendait seulement des propriétés humorales acquises définitivement lors d'une première infection.

Actuellement, on admet qu'il n'est pas nécessaire qu'un foyer soit en évolution. Tout individu qui, à un moment donné, a été contaminé, qui même, sans avoir eu la moindre manifestation de tuberculose, conserve en un point quelconque de son organisme, le plus souvent dans un ganglion, quelques colonies bacillaires, donnera une réaction positive.

La méthode a un très grand intérêt social, mais sa sensibilité lui ôte de son importance clinique. Sa valeur diagnostique n'existe que chez l'enfant au-dessous de 3 ans, car à la naissance la cuti-réaction est négative même si l'enfant est de souche tuberculeuse. Chez l'adulte, elle perd de son intérêt pratique, parce que, à partir d'un certain âge, tout le monde est plus ou moins contaminé, au moins dans les grandes villes.

Raymond Letulle et Gruysez, à l'Institut Pasteur de Lille, ont pratiqué la cuti-réaction sur 2.108 sujets appartenant aux milieux sociaux les plus divers. Le tableau suivant est emprunté à l'article de G.-H. Roger, dans le tome IV du *Nouveau traité de médecine* de Roger, Widal, Teissier :

Age.	Nombre de sujets soumis à l'épreuve.	Pourcentage des réactions positives.
De 0 à 1 an.....	405	5,6 p. 100.
De 1 à 2 ans.....	280	20 »
De 2 à 5 ans.....	237	55 »
De 5 à 15 ans.....	446	77 »
Au delà de 15 ans..	740	89 »

Il est frappant de voir augmenter le pourcentage des réactions positives chez les enfants sains ou simplement suspects, au fur et à mesure que l'âge est plus avancé. Ceci prouve bien quelle est la fréquence de la tuberculisation infantile et le rôle que peut jouer la cuti-réaction pour déceler les formes latentes.

Dans tous les cas d'anergie provoquée par l'apparition d'une infection intercurrente, elle acquiert une valeur indirecte. Une cuti-réaction positive chez un malade pour lequel on hésite entre une fièvre typhoïde et une bacilliose, élimine l'idée de dothiéntérie. Dans la rougeole, la cuti-réaction est légère dès la période fébrile, négative à l'apparition de l'exanthème et redevient positive quand l'éruption a disparu. Enfin, la faculté de produire des anticorps fléchit et finit par disparaître dans la cachexie profonde et l'agonie; on a alors une cuti-réaction négative.

A partir de quel âge le nourrisson peut-il répondre à l'épreuve de la cuti-réaction? Si le nouveau-né ne réagit jamais, Von Pirquet estime qu'à 3 mois les moyens de défense sont suffisants pour qu'on ait une cuti-réaction positive.

Quelques observations intéressantes sont citées, à cet égard, dans la thèse de M^{lle} Mioche (Paris, 1919). D'après Combe (de Lausanne), un bébé est nourri six semaines par une mère phthisique, atteinte de caverne pulmonaire à droite et à gauche. A 2 mois, l'enfant est hospitalisé. La cuti-réaction pratiquée tous les quinze jours ne fut positive pour la première fois que vers le cinquième mois seulement. Par contre, on cite (Jeanneret, Hamburger) quelques rares observations de nourrissons ayant réagi à 1 mois. Sur 28 cuti-réactions faites chez des enfants de moins de 1 mois, M^{lle} Mioche en a constaté une seule positive.

Weill, Bertoye et Bernheim, à la Société médicale des hôpitaux de Lyon (20 mars 1923), citent le cas d'un nourrisson de 3 mois mort de broncho-pneumonie tuberculeuse.

L'autopsie permit de constater des nodules caséeux dans les deux poumons, le foie et la rate. La cuti-réaction était fortement positive.

A la même société, le même jour, Mouriquaut rapporte un cas semblable. Un enfant de 3 mois entre avec une bronchite et une température de 38 degrés. Deux jours plus tard, il présente des signes méningés et un liquide céphalo-rachidien avec lymphocytose et hyperalbuminose. La cuti-réaction fut positive.

L'autopsie révéla des tubercules pulmonaires.

D'après les différentes statistiques publiées pour les douze premiers mois, c'est vers le cinquième mois que l'on voit apparaître la proportion des enfants ayant une cuti-réaction positive s'élever à 12,6 p. 100. Puis cette progression s'accuse, le bébé s'agite, on le sort de son berceau et à 12 mois le pourcentage s'élève à 20 p. 100; à 15 ans, il arrive à 75 et même 80 p. 100!

Il faut signaler que dans les campagnes et les milieux aisés ces chiffres croissent moins vite.

Si la cuti-réaction n'a une réelle valeur diagnostique qu'au-dessous de 3 ans, elle semble être le meilleur signe de tuberculose chez le nourrisson. « Il y a lieu de la pratiquer dans toutes les collectivités d'enfants pour déceler la tuberculose de façon très précoce, car le plus souvent les signes cliniques ne le permettent pas. » (Weill).

Sa valeur pronostique est considérable; c'est, d'après Jousset, le meilleur critérium que nous possédions de la sévérité d'une tuberculose en évolution. On a remarqué (Nocard, Non Pirquet) que les fortes réactions correspondaient à des tuberculoses discrètes. Jousset considère que, pour un œil exercé, il y a toute une gamme de cuti-réactions très suggestive; exécutée en série, il prétend même qu'on en voit les oscillations suivre exactement celles de la tuberculose, permettant de dresser une courbe des valeurs humérales d'un sujet. Mais la cuti-réaction ne formule aucune prédiction à longue échéance chez l'adulte. Elle

indique seulement la valeur de résistance humorale du sujet considéré au moment de l'épreuve.

Chez l'enfant, au contraire, le pronostic des cuti-réactions positives pendant les deux premières années a une signification très précise.

M^{lle} Mioche, dans une statistique impressionnante, signale que sur 142 enfants ayant eu une cuti-réaction positive au-dessous de 1 an, 98 sont morts dans un délai variant de quelques jours à 2 ans, exceptionnellement 4 ans, soit 69 p. 100 ! 29 enfants sont morts dans la semaine qui a suivi la cuti-réaction positive ; 26 dans la quinzaine. On voit combien la maladie évolue rapidement. Une statistique de Schick montre que 72 p. 100 des enfants à cuti-réaction positive au cours de la première année meurent avant d'atteindre la deuxième. Combe donne le chiffre de 85 p. 100.

Marfan est très affirmatif et déclare « qu'il ne se rappelle pas avoir connu d'enfants qui aient survécu longtemps à une cuti-réaction positive avant 1 an ».

Le nourrisson, en effet, se défend mal, il a une tendance à la généralisation rapide. Plus il est infecté tardivement et mieux il est armé pour la lutte. C'est pourquoi une cuti-réaction positive avant 1 an sera, le plus souvent, le signal d'une tuberculose évolutive.

L'intra-dermo-réaction. — Après la cuti-réaction, la méthode la plus employée est certainement l'intra-dermo-réaction de Montoux. Elle consiste à injecter dans le derme de la solution à 1/5.000 de tuberculine de l'Institut Pasteur.

La réaction positive se caractérise par l'apparition, douze ou vingt-quatre heures après, d'un nodule inflammatoire plus ou moins grand, tout à fait comparable, à la vue et au toucher, à un élément d'érythème noueux. La force de la réaction se juge surtout par l'intensité des phénomènes, notamment par l'étendue de l'induration qui est le symptôme essentiel.

L'intra-dermo-réaction présente une sensibilité plus considérable que celle de la cuti-réaction et reparait plus vite après les

maladies « empêchantes ». A cause de son dosage rigoureux de la tuberculine, l'intra-dermo-réaction devient aussi un guide sûr pour la conduite du traitement tuberculinique.

Mais elle présente des inconvénients : elle peut donner une légère élévation thermique, très rarement des phénomènes de foyer « Jeanneret ». Comby a signalé une escarre locale au point d'inoculation ; enfin la distension du derme par le liquide injecté est le plus souvent douloureuse.

D'autre part, la minutie de la technique, la nécessité d'avoir une aiguille à biseau très court, une stérilisation et une aseptic parfaites, un titrage rigoureux de la tuberculine, sont des inconvénients quand il s'agit d'obtenir des réactions en grande série.

CHAPITRE VII

Les réactions sérologiques.

Séro-agglutination d'Arloing et Courmont. — Les cultures habituelles ne se prêtent pas à l'obtention des émulsions homogènes nécessaires pour l'agglutination. Arloing et Courmont ont obtenu des cultures homogènes.

Par ce procédé pour l'étude du pouvoir agglutinant du sérum, ils obtiennent 100 p. 100 de réactions positives dans les tuberculoses chirurgicales, 87,9 p. 100 dans la tuberculose pulmonaire, 34,6 p. 100 chez les suspects, 26,8 p. 100 chez les supposés sains.

Les recherches ultérieures fournissant une proportion plus élevée de résultats positifs chez les individus semblant indemnes de tuberculose jusqu'à 56,7 p. 100 (Masius et Beco, et 59 p. 100 (Sabareanu et Salomon), on arrive à conclure que les réactions sont positives chez tous les individus ayant une lésion ancienne, cicatrisée, infime.

La réaction agglutinante du sérum a surtout une valeur « négative », en ce sens que l'absence de réaction agglutinante, chez un sujet non fébricitant, constitue un élément de forte probabilité contre le diagnostic de tuberculose. De même, dans les tuberculoses avancées ou dans les formes à marche rapide, le sérum peut être dépourvu de pouvoir agglutinant.

Par son extrême sensibilité, ce procédé est soumis aux mêmes objections que la tuberculino-réaction; en outre, il est moins probant puisque le sérum des typhiques agglutine le bacille tuberculeux et même avec plus d'intensité que le sérum des

tuberculeux eux-mêmes (Bezangon, Griffon et Philibert) ; il peut exister aussi dans la pneumonie, la fièvre puerpérale, le rhumatisme.

D'après Paul Courmont, la réaction agglutinante permettrait de reconnaître l'origine tuberculeuse des épanchements séreux, liquides de pleurésie, d'ascite, d'hydarthrose et d'hydrocèle.

Le pronostic des pleurésies tuberculeuses serait d'autant meilleur que le pouvoir agglutinant serait plus élevé et inversement.

Les agglutinines font défaut dans les épanchements méningés.

La valeur pratique de cette réaction est très discutée ; jusqu'ici elle n'a pas réussi à s'imposer.

La séro-précipitation. — Au cours des méningites tuberculeuses, le liquide céphalo-rachidien précipite en dix ou douze heures quand on le met en présence de la tuberculine (Vincent et Combes) ; ce même résultat est obtenu chez les typhiques et les syphilitiques. Négative, la réaction permet d'éliminer le diagnostic de tuberculose.

Le sérum sanguin normal précipite souvent aussi (Bonome, Jousset, Vallée et Finzi, Portes, Calmette).

La réaction n'a pas de valeur pratique.

La réaction de l'antigène de Debré et Paraf (1911). — Les auteurs ont inversé le principe de la réaction de fixation ; au lieu de se baser sur la présence des anticorps qui existent dans l'organisme du sujet, on cherche l'antigène dans cet organisme en mettant celui-ci en présence d'un anticorps.

Cet antigène sera recherché dans les produits de sécrétion ou d'excrétion : urines, liquide pleural ou ascitique, lait, ou même dans les crachats (Portmann, thèse Bordeaux, 1914).

Dans le sang, le résultat positif sera exceptionnel, car l'antigène est loin d'être uniformément réparti dans l'organisme.

On a voulu ainsi donner à la réaction une signification de localisation. Par exemple, chez un malade porteur de tuberculose du rein droit, la réaction sera positive avec l'urine du rein droit, négative avec l'urine du rein gauche et avec le sang.

La réaction de l'antigène a été utilisée surtout pour le diagnostic de la tuberculose rénale. Elle a donné là des résultats très intéressants et qui ont l'avantage de pouvoir être obtenus en quelques heures, alors que l'inoculation au cobaye demande plusieurs semaines.

Il semble cependant que cette signification de localisation ne soit pas absolue (Rist et Kindberg), mais l'on peut attendre de cette réaction, mieux étudiée, des services réels.

La méthode de l'index opsonique de Wright. — La constatation des variations de l'index apsonique serait un signe d'activité des lésions. Dans les tuberculoses chirurgicales, guéries ou en voie de guérison, l'indice est stable.

Ces résultats sont fort intéressants, mais la méthode est délicate et ne peut être utilisée dans la pratique courante. D'ailleurs, elle n'est utilisable que pour le pronostic (Jousset).

La recherche dans le sérum des ferments défensifs par la méthode d'*Abderhalden* est extrêmement délicate et les résultats obtenus sont fort discordants.

L'activation du venin de cobra par le sérum de tuberculeux (Calmette) est un phénomène d'un grand intérêt biologique, mais il a moins d'importance pratique. Il indique simplement que le sérum est riche en lécithine. Or, cette augmentation en lécithine se produit au cours des affections les plus diverses. Un résultat positif n'a pas grande valeur, un résultat négatif apporte un élément contre le diagnostic de la tuberculose.

Examen du sang. — Les réactions sérologiques mises à part, les renseignements fournis par l'hématologie sont capables uniquement d'éclairer le pronostic.

A côté de l'anémie, de la leucocytose et de la diminution des éosinophiles dans les poussées aiguës, il est intéressant de signaler la *formule d'Arneth* qui a pour but la recherche du nombre des noyaux des polynucléaires neutrophiles et leur variation. Toute déviation vers la gauche est d'un mauvais pronostic, tandis qu'une déviation vers la droite (augmentation du nombre des noyaux) indique une tendance à l'amélioration.

CHAPITRE VIII

La réaction de fixation.

La réaction de Bordet-Gengou appliquée à la tuberculose a subi, au cours des dernières années, des modifications importantes. Chaque fois son intérêt scientifique s'est trouvé augmenté. Nous allons voir quel usage on en fait actuellement dans la pratique.

Les premières recherches expérimentales furent faites, en 1901, par Bordet-Gengou. La même année, Widal et Le Sourd tentèrent les premières applications à la clinique. Ce furent les premiers essais qui amenèrent plus tard Wassermann et Brück à appliquer la méthode au diagnostic de la syphilis. Mais alors que la réaction de B.-W. recevait une application immédiate, la réaction de fixation dans la tuberculose restait l'objet de nombreuses recherches.

Les travaux de Widal et Le Sourd (1901), puis ceux de Camus et Pagniez démontrèrent bien la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des tuberculeux, mais ils n'aboutirent à aucun résultat bien net à cause de l'insuffisance des antigènes et du manque de précision de la technique. Les uns utilisèrent comme antigènes des bacilles tuberculeux homogènes d'Arloing et Courmont, les autres une tuberculine précipitée.

Bordet et Gengou (1903), Wassermann et Lüdke (1906), constatèrent encore la présence des anticorps tuberculeux.

Calmette et Massol, en 1908, publièrent la première statistique.

Caufield, en 1911, obtint un pourcentage de 33 p. 100 de cas

positifs chez des tuberculeux pulmonaires avec, comme antigène, une émulsion bacillaire.

R. Letulle, dans sa thèse (1912), rapporte 89,15 p. 100 de réactions positives chez les tuberculeux; il observe l'absence d'anticorps à la période ultime de la maladie.

Enfin, l'étude systématique et fructueuse de la réaction de fixation appliquée à la tuberculose commence avec l'apparition de l'antigène peptoné de Calmette et Massol (1912) et de l'antigène à l'œuf de Besredka (1913).

Calmette et Massol obtiennent alors 92 p. 100 de réactions positives. Kuss, Leredde et Rubinstein obtiennent, avec l'antigène de Besredka, 85 p. 100.

A partir de ce moment, de nombreuses statistiques furent publiées, faites, pour la plupart, avec une même technique et les mêmes antigènes.

Les méthodes. — On utilise actuellement deux méthodes : la méthode au sérum chauffé et la méthode au sérum non chauffé.

La première, proposée par Calmette et Massol, a subi des modifications. Le principe consiste à mettre des doses constantes d'antigène tuberculeux et de sérum en présence de quantités croissantes d'alexine.

La seconde, au sérum non chauffé, a été utilisée plus récemment.

On a adopté un procédé calqué sur la réaction de Hecht-Bauer pour le diagnostic de la syphilis.

Le 28 janvier 1922, L. Goldenberg proposait à la Société de biologie un procédé rapide au sérum non chauffé, qui était un perfectionnement apporté à la méthode primitive; celle ci avait déjà donné des résultats encourageants à Pellier, Ch. Massias et Rouxlacroix. L'auteur a voulu titrer exactement le pouvoir hémolytique du sérum à examiner et a ajouté un tube témoin spécial, dit chronométrique.

Les antigènes. — On a recours à deux antigènes, toujours les mêmes; l'un d'eux, l'antigène méthylique de Nègre et Boquet, est un extrait de bacilles de Koch; l'autre est l'antigène de

Besredka. C'est une culture de quatre jours sur le milieu à l'œuf, stérilisée et rendue homogène par agitation.

Étude comparative des deux procédés. — Examinons quelques statistiques afin de connaître la valeur respective des procédés « chauffé » et « non chauffé ».

En 1920, Goldenberg et Fried signalent à la Société de biologie qu'ils ont obtenu par le procédé au sérum chauffé, au cours de leurs recherches antérieures, un pourcentage de 94 p. 100 de réactions positives chez des tuberculeux pulmonaires.

Par contre, chez 145 tuberculeux pulmonaires, ils ont eu 137 réactions positives (93,75 p. 100) au sérum non chauffé, les 8 cas négatifs appartenant à des malades morts huit jours à six semaines après.

Chez 11 tuberculeux chirurgicaux (ostéites, maux de Pott), ils ont eu 11 réactions positives (100 p. 100).

Chez 19 malades atteints de maladies non tuberculeuses, ils ont eu 100 p. 100 de réactions négatives.

Toutes ces réactions au sérum non chauffé ont été contrôlées par le procédé au sérum chauffé.

Les auteurs concluent que les réactions se valent.

D'une étude faite à Berck sur 689 malades atteints de tuberculoses chirurgicales, Mozer et Fried (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1920) concluent que « les résultats fournis par les deux méthodes ont été en tous points comparables ».

J. Belot (*Archives médicales des enfants*, 1922) signale qu'il a obtenu par les deux méthodes des résultats absolument superposables.

Sur 48 examens pratiqués par les deux procédés chez des sujets atteints d'affections variées, Arloing et Langeron (*Revue de la tuberculose*, 1922) trouvent partout des résultats concordants.

Ch. Massias (Société de biologie de Bordeaux, 1922) a trouvé une réaction positive dans 92 p. 100 des tuberculoses évolutives et actives et dans 45 à 75 p. 100 des tuberculoses lentes, inactives, pleurales, ganglionnaires, osseuses, par le procédé non chauffé.

Pellier, dans sa thèse (Montpellier, 1920), déclare que ce procédé offre des avantages incontestables car le sérum non chauffé renfermant à la fois de l'alexine et de l'hémolysine pour les globules de mouton, on est dispensé d'avoir recours au cobaye ainsi qu'à un animal fournisseur d'hémolysine.

De plus, les résultats peuvent être plus précis qu'avec le sérum chauffé, notamment dans les cas où les anticorps, étant en petite quantité, peuvent être endommagés par le chauffage.

Voici ses résultats :

Tuberculose pulmonaire déclarée, 95 p. 100 des cas positifs;

Tuberculose pulmonaire caverneuse, 88,88 p. 100 des cas positifs;

Tuberculose osseuse, 94,44 p. 100 des cas positifs.

Goldenberg conclut que sur 1.000 sérums examinés par les deux procédés, tous les sérums franchement positifs et franchement négatifs donnent les mêmes résultats, mais un sérum possédant un pouvoir hémolytique faible ne saurait être examiné par le procédé au sérum non chauffé, ou bien dans les cas douteux, l'emploi des deux méthodes pourrait être d'une grande utilité.

En ce qui concerne les antigènes, Massias et Pellier, après avoir utilisé celui de Besredka et celui de Nègre et Boquet, attribuent une sensibilité parfois un peu plus marquée à ce dernier.

La réaction de fixation par les antigènes tuberculeux est-elle spécifique? C'est un point sur lequel il n'y a plus de discussion. L'expérimentation sur les animaux est concluante. Les travaux de Calmette et R. Letulle montrent que les bovidés tuberculeux donnent un pourcentage de réactions positives égal à 95. Par contre, la réaction s'est montrée 33 fois négative chez 33 bovins non tuberculeux.

Calmette, Nègre et Boquet ont immunisé des animaux et obtenu des sérums qui fixaient des doses formidables d'alexine.

En clinique humaine, malheureusement, cette spécificité n'est

pas aussi stricte. On obtient des réactions positives avec des sérums prélevés sur les malades atteints des affections les plus diverses, en tête desquelles il faut citer la syphilis.

Les sérums de syphilitiques qui présentent une réaction de Bordet-Wassermann positive ont fréquemment la propriété de fixer le complément en présence des antigènes tuberculeux à tel point qu'il est unanimement admis qu'une réaction de fixation au moyen des antigènes tuberculeux chez les syphilitiques qui ont un Bordet-Wassermann positif est sans valeur (Breton et Duhot, Mozer et Fried). Bezançon et Bergeron ont eu 4 réactions positives sur 5 syphilitiques non tuberculeux.

La même remarque peut être faite à propos du paludisme en activité. Rieux signale 19 paludéens (avec hématozoaires dans le sang) chez lesquels 9 fois la réaction fut positive sans qu'on pût suspecter chez eux ni la syphilis (Bordet-Wassermann négatif), ni la tuberculose. Rouslacroy (Société de biologie, 1922) signale la réaction positive chez 6 convalescents d'encéphalite épidémique, sans aucun symptôme de tuberculose.

L'état de grossesse provoquerait fréquemment une réaction positive (Boez et Duhot). Courmont l'a trouvée aussi chez des typhiques non tuberculeux cliniquement.

L'expérimentation montre que d'autres bacilles que celui de la tuberculose peuvent servir d'antigènes : tels sont les bacilles para-tuberculeux et même le bacille diphtérique.

Si l'existence des anticorps tuberculeux est indéniable, bien des obscurités planent sur leur signification. Nous sommes très peu renseignés sur le rôle des anticorps dans l'évolution de la tuberculose ainsi que sur les défenses organiques contre le bacille et ses poisons. Nous savons seulement que le sérum des tuberculeux contient une quantité relativement faible d'anticorps.

Armand-Delille (*Bulletin médical*, 1921), Bezançon et Bergeron ont été les seuls à donner leur appréciation, dans leurs statistiques, sur l'intensité de la réaction. Or, il est admis qu'un résultat faiblement positif n'a qu'une valeur très discutable.

Afin d'établir le titrage de la teneur en anticorps, Armand-

Delille, Hillemand et Lestocquoy ont utilisé la méthode de Calmette et Massol aux doses croissantes d'alexine pour l'examen du sérum de 116 sujets. Ils ont obtenu des fixations fortes (+++++) chez les tuberculeux avancés dans 80 p. 100 des cas, autant de fixations fortes que de fixations faibles chez des tuberculeux en évolution sans bacilles dans les crachats. Ils concluent que, dans la majorité des cas, la réaction est proportionnelle à l'intensité de l'infection tuberculeuse. Par contre, on peut, bien qu'assez rarement, constater une teneur élevée en anticorps chez des individus cliniquement sains et ayant toutes les apparences d'une parfaite santé. Mais ces réactions ne sont-elles pas dues à la présence de foyers tuberculeux occultes d'une certaine importance, indécélables par les voies ordinaires de la clinique?

La réaction de fixation et la cuti-réaction. — Plusieurs travaux ont montré que la réaction de fixation différait de la cuti-réaction. Nous avons vu que la disparition de la cuti-réaction constituait un indice sûr de gravité de la maladie; à ce point de vue, sa valeur pronostique est grande.

Avec la réaction de fixation, au contraire, des malades atteints de lésions granuliques, d'endocardite tuberculeuse, ont présenté une réaction positive dans les jours mêmes qui ont précédé la mort (Courmont, Bezançon). Ribadau-Dumas signale aussi que des nourrissons nés de mères tuberculeuses peuvent, tout en ayant une cuti négative, présenter une réaction de fixation positive durant les premières semaines de leur vie; en général, ils ne tardent pas à perdre leurs anticorps.

Cassoute a trouvé la réaction de fixation positive dans le sang du cordon d'un enfant né d'une mère tuberculeuse.

Mozer et Fried font remarquer le manque de parallélisme entre les deux réactions. Tandis que les tuberculoses ganglionnaires ont toujours une cuti-réaction positive, la réaction de fixation est positive dans 36,4 p. 100 des cas; chez les rachitiques, la cuti-réaction est positive dans 53,44 p. 100 des cas et la réaction de fixation dans 12,5 p. 100.

Belot écrit au sujet de ces résultats opposés : « ... Les auteurs

croient que chez le grand enfant la cuti-réaction indique surtout l'existence d'une tuberculose dans le passé et la réaction de fixation celle d'une tuberculose en évolution. »

Malgré les nombreuses critiques qui précèdent, le dépouillement des travaux récents donne des résultats excessivement intéressants; la réaction de fixation se montre très fréquemment positive dans les cas de tuberculose pulmonaire confirmée par la présence de bacilles de Koch dans les crachats.

En se servant des travaux de Rieux et Bass, Merklen et Lortat-Jacob, Bezançon et Bergeron, Rist et Ameuille, Ichok, Pissavy, Sergent, Piéry, Nègre et Boquet, Küss et Rubinstein, Armand-Delille, Léon Bernard, Arloing et Langeron, on compte 87,4 réactions positives et 12,6 réactions négatives.

Pour avoir une réelle valeur pratique, il faut surtout que la réaction apparaisse d'une manière précoce, qu'elle soit, non pas contemporaine, mais antérieure à l'apparition des bacilles. Küss et Rubinstein, qui ont spécialement étudié la réaction à ce point de vue, sont d'avis qu'elle n'est pas précoce et qu'il faut, pour qu'elle apparaisse, que des lésions déjà importantes se soient constituées.

Bélot donne chez les enfants atteints d'adénopathie trachéo-bronchique un pourcentage de 46 p. 100 de réactions positives.

Il faut cependant remarquer la tendance à la disparition de la réaction dans les vieilles tuberculoses asséchées, cicatrisées, et chez les malades soumis au pneumothorax thérapeutique en voie d'amélioration (Léon Bernard et Armand-Delille).

De plus, il est remarquable de constater que la pleurésie séro-fibrineuse, type d'une tuberculose locale, discrète, donne un pourcentage peu élevé de réactions positives (52,5 p. 100, Rieux et Bass, Sergent et Pruvost).

C'est dans les formes chirurgicales de la tuberculose que la réaction de fixation se montre plus fréquemment infidèle. Cependant Mozer et Fried trouvent chez les porteurs de lésions tuberculeuses en évolution la réaction positive dans 70 p. 100 des cas externes tandis que les lésions fistuleuses anciennes, sans bacilles

dans le pus, en voie de guérison, ne donnent que 24 p. 100 de cas positifs.

Ils trouvent un pourcentage de réactions positives particulièrement faible chez les porteurs de lésions fistuleuses avec état général médiocre. Maissonnet et Bass trouvent 78 p. 100 des cas positifs dans la tuberculose rénale et Rieux et Bass, 66 p. 100 dans la tuberculose péritonéale.

Chez 104 malades atteints de lupus, pour lesquels la durée de la maladie dépasserait au moins dix ans, Ichok, Goldenberg et Fried ont signalé dans 66 p. 100 des cas la réaction positive. Le reste de l'organisme était, chez ces lupiques, apparemment sain. Faut-il que la présence d'anticorps indique l'existence d'un foyer en évolution ou bien un état de résistance active?

Nous signalerons enfin les travaux de Massias, ceux d'Arloing et Langeron, concernant l'emploi de la réaction de fixation dans le liquide céphalo-rachidien. D'une manière générale, les résultats sont discordants, déconcertants parfois, et cela « par la mise en jeu de propriétés physico-chimiques qui nous échappent pour la plupart » (Arloing et Langeron).

Que faut-il conclure de toutes ces considérations et quelle est la valeur pratique de la réaction?

Pour les uns, la réaction a une valeur considérable ; pour les autres, cette valeur est beaucoup moins absolue.

Rieux et Bass estiment qu'une réaction positive est l'indice d'une lésion tuberculeuse en activité (sauf dans les cas de syphilis et de paludisme), mais, de plus, on peut avoir sur cette constatation une présomption de tuberculose que la clinique seule laissait incertaine.

D'autres prétendent que la réaction doit être pratiquée d'une façon courante dans les dispensaires d'hygiène sociale et de préservation antituberculeuse.

Rist, Sergent, Pruvost, Bezançon et Bergeron sont beaucoup plus circonspects. Ils reconnaissent à la réaction de fixation un intérêt scientifique de premier ordre et une supériorité indiscutable sur les autres réactions, celles à la tuberculine en par-

ticulier. Ils espèrent même que les travaux en cours permettront un jour son utilisation constante pour le diagnostic de la tuberculose, mais actuellement elle ne spécifie trop souvent que des lésions déjà importantes et se montre négative dans des cas nombreux de tuberculose légère, souvent avec élimination de bacilles.

Il ne faut donc pas, dans la pratique courante, se baser sur cette réaction pour déclarer un individu sain ou tuberculeux; les conséquences d'une telle interprétation pourraient être, au point de vue social, désastreuses.

Néanmoins, chaque fois que le diagnostic sera hésitant, on demandera à la réaction de fixation de venir compléter l'investigation clinique, radiologique et bactériologique.

CHAPITRE IX

Statistiques personnelles.

Sur 246 sérums étudiés en vue de la recherche des anticorps tuberculeux, 170 l'ont été par les deux procédés « chauffé » et « non chauffé ». Nous avons pratiqué un total de 416 réactions de fixation.

Pour les deux méthodes, c'est à l'antigène de Besredka que nous avons eu recours.

Nous avons utilisé la méthode de Calmette et Massol pour la réaction au sérum chauffé et la méthode rapide de Goldenberg, telle qu'il l'a proposée à la Société de biologie de Paris en 1922, pour la réaction au sérum non chauffé.

Connaissant déjà la valeur relative de la réaction de fixation appliquée au diagnostic de la tuberculose, M. le professeur Dupérié a voulu nous faire comparer les deux procédés dans le but de savoir si le procédé rapide avait autant de valeur que le procédé au sérum chauffé, lequel demande une première manipulation délicate qui est le chauffage, puis la prise du complément au cobaye.

Il est d'ailleurs évident que ces réactions de laboratoire seront d'autant plus appréciées qu'elles uniront à une spécificité absolue une technique facile.

Dans nos statistiques, ne sont comptées parmi les réactions positives que celles qui ont présenté une absence totale d'hémolyse dans 2, 3 ou 4 tubes pour le sérum chauffé et dans 2 ou 3 tubes pour le sérum non chauffé; toutes les réactions faiblement positives ou suspectes n'ayant aucune valeur, ainsi que nous l'avons dit précédemment.

A. Le sérum a été examiné par les deux procédés simultanément (170 cas).

Les deux réactions concordent franchement. 60 p. 100.
 Réactions suspectes (+ ?), 16 cas..... 9,41 »
 Manque de pouvoir hémolytique (non chauffé), 2 cas. 1,4 »
 Résultats nettement opposés :

Chauffé $\left\{ \begin{array}{c} +++ \\ \text{ou} \\ - \end{array} \right.$ et non chauffé $\left\{ \begin{array}{c} - \\ \text{ou} \\ +++ \end{array} \right.$ 14,11 »

Résultats faiblement opposés :

Chauffé $\left\{ \begin{array}{c} + \\ \text{ou} \\ - \end{array} \right.$ et non chauffé $\left\{ \begin{array}{c} - \\ \text{ou} \\ + \end{array} \right.$ 15,29 »

Quel est le procédé le plus sensible ?

Non chauffé..... + 27,14 p. 100.
 » — 58,57 »
 » ? 14,28 »
 Chauffé..... + 64,28 »
 » — 27,14 »
 » ? 8,57 »

D'où il résulte que le chauffé est plus sensible. Par contre, le non chauffé donne les résultats positifs les plus nets, puisque :

Résultats fortement positifs (+++) $\left\{ \begin{array}{l} \text{chauffé} \dots\dots 50 \text{ p. } 100, \\ \text{non chauffé} \dots\dots \dots \end{array} \right.$

B. La réaction de Bordet-Wassermann a été pratiquée, en même temps que la réaction de fixation à l'antigène de Besredka, par les deux procédés ou avec l'un d'eux seulement (120 B.-W. pratiqués par M. le professeur Dupérié).

B.-W. + 35,83 p. 100.
 » + ? 5,83 »
 » — 58,33 »

Concordance du B.-W. avec l'une au moins des méthodes de fixation..... 24,16 p. 100.

B.-W. et réaction de fixation suspects..... 5,50 »

Non-concordance :

Sérum ayant B.-W. + et $\left\{ \begin{array}{c} \text{chauffé} \\ \text{non chauffé} \end{array} \right.$ à la fois 10 »

Brun

Il semble donc exact de dire que dans un sérum ayant un B.-W. positif, le complément est souvent fixé en présence des antigènes tuberculeux, puisque sur un ensemble de 120 sérums, 35,83 p. 100 ont un B.-W. positif et 24,16 p. 100 une réaction de fixation à l'antigène de Besredka positive.

C. Chez 140 tuberculeux la réaction de fixation a été recherchée (tuberculoses médicales et chirurgicales).

106 ont au moins une réaction de fixation positive...	75,71 p. 100.
6 ont une réaction suspecte (+?)	4,2 »
Réaction de fixation négative par l'un ou l'autre des procédés ou par les deux à la fois	17,83 »

Quand la recherche est faite par les deux procédés (102 cas), la réaction au sérum chauffé est plus souvent positive (67,60 p. 100 des cas) que la réaction au sérum non chauffé (54,90 p. 100).

La réaction au sérum chauffé est donc plus sensible.

Les réactions fortement positives sont obtenues principalement par le procédé non chauffé.

Contrairement à l'opinion de Courmont, il nous a semblé que la réaction de déviation devenait négative ou très faiblement positive chez des tuberculeux dont l'état était très grave.

Nous avons ainsi noté une dizaine de cas (tuberculeux pulmonaires cachectiques, tuberculoses chirurgicales fistulisées avec mauvais état général, péritonite bacillaire grave).

Chez ces mêmes malades, la cuti-réaction pratiquée par M. Aubertin était positive.

D. En choisissant parmi nos observations 53 tuberculeux chirurgicaux avérés, ayant les deux réactions de fixation en accord parfait et un Bordet-Wassermann négatif, nous trouvons :

Dans 58,4 p. 100 des cas une réaction positive ;
Dans 41,5 p. 100 des cas une réaction négative.

Parmi les cas négatifs nous relevons surtout des tuberculoses osseuses fistulisées et des adénopathies bacillaires.

E. Chez 17 tuberculeux anciens, avec bacilles de Koch dans les crachats, présentant des réactions de fixation (chauffé et non chauffé) absolument identiques et un Bordet-Wassermann négatif, nous avons obtenu un résultat positif dans 85 p. 100 des cas; 15 p. 100 des résultats étaient douteux et encore concernaient-ils des tuberculoses graves à forme broncho-pneumonique.

F. Nous signalerons 2 cas de méningite tuberculeuse dans lesquels le liquide céphalo-rachidien a donné une réaction de fixation au sérum non chauffé nettement positive. Dans l'un, le Bordet-Wassermann pratiqué avait été négatif.

G. Réaction de fixation et cuti-réaction. — M. Aubertin a recherché la cuti-réaction chez 78 malades pour lesquels nous avons fait la réaction de fixation « non chauffé ». La cuti-réaction a été pratiquée avec la tuberculine brute peptonisée et glycé-rinée pour usage vétérinaire.

29	ont eu cuti-réaction + et réaction non chauffée +	...	37 p. 100.
8	» » — » —	...	40 »
40	» » + » —	...	51 »
1	» » — » +	...	1,5 »

Résultats concordants 37 : 47,5 p. 100.

Résultats discordants 41 : 52,5 p. 100.

Chez 33 malades, la cuti-réaction et la réaction au sérum chauffé ont été recherchées.

16	ont eu cuti-réaction + et réaction chauffée +		48,5 p. 100.
1	» » — » —		3 »
14	» » + » —		42,5 »
2	» » — » +		6 »

Résultats concordants 17 : 51,5 p. 100.

Résultats discordants 16 : 48,5 p. 100.

Il n'y a donc concordance entre la cuti-réaction et la réaction de fixation que dans la moitié des cas, celle-ci étant faite par le procédé chauffé ou non chauffé.

Chez 36 malades, il a été pratiqué à la fois la cuti-réaction et l'intra-dermo-réaction. Dans tous les cas, les résultats ont été superposables.

CONCLUSIONS

I. — Les examens de laboratoire prennent une importance de plus en plus grande dans le diagnostic de la tuberculose.

II. — Seule la constatation du bacille de Koch permet d'affirmer la nature tuberculeuse d'un état morbide.

III. — L'inoculation au cobaye est un procédé d'une grande valeur, mais qui manque de rapidité.

IV. — Les tuberculino-réactions, la cuti-réaction, en particulier, rendent de très grands services chez les enfants au-dessous de 3 ans. La cuti-réaction mérite d'être largement employée dans les collectivités d'enfants pour dépister la tuberculose chez eux; sa valeur pronostique est très grande.

V. — Il existe des anticorps spécifiques dans le sérum des tuberculeux; leur production n'a aucun rapport avec l'aptitude des individus à réagir à la tuberculine.

L'existence de ces anticorps a permis d'appliquer la réaction de Bordet et Gengou au diagnostic de la tuberculose.

VI. — Pour les sérums donnant une réaction franchement positive ou franchement négative, la méthode au sérum chauffé et la méthode au sérum non chauffé donnent les mêmes résultats. Une réaction faiblement positive est sans valeur.

VII. — La réaction positive est moins fréquente dans les tuberculoses chirurgicales que dans les tuberculoses pulmonaires.

VIII. — La réaction de fixation présente un très grand intérêt, mais ne peut, avec la technique actuelle, donner des indications diagnostiques ou pronostiques.

Vu : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
SABRAZÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 24 janvier 1924.
Le Recteur de l'Académie,
F. DUMAS

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING et LANGERON. — Observations sur la valeur pratique de la réaction de Besredka dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. *Revue de la tuberculose*, 1922.
- La réaction de fixation pratiquée avec l'antigène de Besredka sur le liquide céphalo-rachidien. *Revue de la tuberculose*, 1922.
- ARMAND-DELILLE, HILLEMAND et LESTOCQUOY. — Le diagnostic de la tuberculose évolutive par la réaction de déviation du complément est-il actuellement possible? *Presse médicale*, 1922.
- ARMAND-DELILLE. — Les anticorps tuberculeux. Les résultats fournis par leur recherche dans le sérum des malades et leur signification. *Bulletin médical*, 1921.
- BASS (A.). — Séro-diagnostic de la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1920.
- BEZANÇON et BERGERON. — La réaction de fixation du complément par les antigènes tuberculeux. *Revue de la tuberculose*, 1922.
- BEZANÇON et JONG (S.-J. DE). — Traité de l'examen des crachats.
- BOSC. — La médication hypodermique.
- BOEZ et DUHOT. — Étude comparative des faits cliniques et de la réaction de fixation dans la tuberculose avec les antigènes de Calmette et Massol. *Presse médicale*, 1919.
- BERNARD (L.) et VALTÉS (Jean). — Réaction de fixation et tuberculose. *Revue de la tuberculose*, 1922.
- BORIS-FRIED. — Séro-diagnostic de la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1920.

- BELOT (J.). — Le diagnostic de la nature tuberculeuse de l'adéno-pathie trachéo-bronchique de l'enfant. *Archives médicales des enfants*, 1922.
- COURMONT (P.). — *Revue de la tuberculose*, 1922.
- CORDIER (V.). — *Journal médical de Lyon*, avril 1923.
- CASTAIGNE. — La tuberculose. Le livre du médecin.
- DOPTER et SACQUÉPÉE. — Précis de bactériologie.
- DUHOT (Lille). — La réaction de fixation dans la tuberculose. *La Pratique médicale française*, 1922.
- DJOUKNITCH — Réaction de fixation du complément dans la tuberculose. Thèse de Bordeaux, 1922.
- GOLDENBERG (L.). — Réaction de fixation dans la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1922.
- GOLDENBERG et FRIED. — Séro-diagnostic de la tuberculose. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1920.
- GUINARD et BOTKINE. — Ce que vaut pratiquement la réaction de fixation dans la tuberculose. *La Médecine*, 1922.
- HASSOW (O. VON WEDEL). — The complement fixation test for tuberculosis. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1920.
- ICHOK, GOLDENBERG, FRIED. — Réaction de fixation dans le lupus. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1920.
- ICHOK. — Du séro-diagnostic de la tuberculose chez les vieillards au moyen de la réaction de fixation. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1920.
- JOUSSET. — Société des études scientifiques sur la tuberculose, 1912.
- Le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire. *Concours médical*, 1923.
- KUSS (G.) et RUBINSTEIN. — Réaction de fixation dans la tuberculose avec l'antigène de Besredka. *Revue de la tuberculose*, 1922.
- MASSIAS (Ch.). — Le séro-diagnostic de la tuberculose dans le sang et le liquide céphalo-rachidien avec l'antigène de Besredka. *Comptes rendus de la Société de biologie*, juin 1922.
- Le séro-diagnostic de la tuberculose avec l'antigène méthylique de Nègre et Boquet par le procédé au sérum non chauffé. *Comptes rendus de la Société de biologie*, décembre 1922.

- MICHELEAU. — Éléments de pathologie générale.
- MIOCHE (G.). — Étude sur la cuti-réaction. Thèse de Paris, 1919.
- MÉRY (H.). — Le diagnostic anatomo-clinique et le diagnostic évolutif de l'adénopathie trachéo-bronchique. *Bulletin médical*, 1921.
- MOZER et FRIED. — La réaction de fixation dans la tuberculose externe. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1920.
- MOURIQUAUT. DECHAUME. — Société médicale des hôpitaux de Lyon, mars 1923.
- MONToux. — *Presse médicale*, 1910.
- PELLIER. — De la réaction de fixation du complément dans la tuberculose. Thèse de Montpellier, 1920.
- PISSAVY. — Formes cliniques de la tuberculose, 1921.
- RIEUX. — La réaction de fixation appliquée à la tuberculose. *Journal médical français*, septembre 1922.
- RIEUX et ZOELLER. — Réaction de fixation et tuberculose. *Presse médicale*, 1921.
- ROGER et LÉVY-VALENSI. — L'albumino-réaction dans la tuberculose pulmonaire. *Presse médicale*, 1911.
- ROGER, WIDAL, TEISSIER. — Nouveau traité de médecine, t. IV.
- ROUSLACROIX. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1921.
- SABRAZÈS, ECKENSTEIN et MURATET. — Septico-pyohémie tuberculeuse ; présence du bacille dans le sang. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1909.
- SALOMON. — La valeur de l'albumino-réaction des crachats pour le dépistage des tuberculeux. *Presse médicale*, 1919.
- SERGENT. — Traité de pathologie médicale, t. XVII.
- WARNER-WATKINS (W.). — The complement fixation in tuberculosis, *J. Am. m. Ass.*, Chicago, 1920.
- WEILL, BERTOYE et BERNHEIM. — Société médicale des hôpitaux de Lyon, mars 1923.

